

POLYSULFONE HOLLOW YARN MEMBRANE FOR MEDICAL PURPOSE

Patent number: JP6296686
Publication date: 1994-10-25
Inventor: KAMISAKA MASATOSHI; YAMADA MASAKAZU
Applicant: ASAHI CHEMICAL IND; ASAHI MEDICAL CO
Classification:
- international: A61M1/18; B01D69/08; B01D71/68; D01F6/00;
D01F6/76
- european:
Application number: JP19930091173 19930419
Priority number(s): JP19930091173 19930419

Report a data error here

Abstract of JP6296686

PURPOSE: To provide the polysulfone resin hollow yarn membrane for medical purposes which is a hollow yarn membrane having less adhesion of blood proteins, platelets, etc., on the membrane surfaces and to be less changed in filtration rate with the lapse of time and has excellent safety.

CONSTITUTION: This polysulfone hollow yarn membrane for medical purposes is the hollow yarn membrane composed of polysulfone and polyvinyl pyrrolidone and has 20 to 50% presence ratio of the polysulfone on particularly the inside surface of the hollow yarn membrane with which blood comes into contact directly.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-296686

(43)公開日 平成6年(1994)10月25日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 M 1/18	3 0 0	9052-4C		
B 0 1 D 69/08		9153-4D		
71/68		9153-4D		
D 0 1 F 6/00	B	7199-3B		
6/76	D	7199-3B		

審査請求 未請求 請求項の数1 OL (全 5 頁)

(21)出願番号	特願平5-91173	(71)出願人	000000033 旭化成工業株式会社 大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号
(22)出願日	平成5年(1993)4月19日	(71)出願人	000116806 旭メディカル株式会社 東京都千代田区内幸町1丁目1番1号
		(72)発明者	上坂 正利 静岡県富士市鮫島2番地の1 旭化成工業株式会社内
		(72)発明者	山田 雅一 静岡県富士市鮫島2番地の1 旭化成工業株式会社内
		(74)代理人	弁理士 清水 猛 (外2名)

(54)【発明の名称】 医療用ポリスルホン中空糸膜

(57)【要約】

【目的】 膜表面への血液蛋白、血小板等の付着が少なく、ろ過速度の経時変化の小さい中空糸膜であり、なおかつ、安全性にも優れた医療用のポリスルホン系樹脂中空糸膜を提供する。

【構成】 ポリスルホンとポリビニルピロリドンによって構成された中空糸膜において特に血液が直接接触する中空糸膜内表面でのポリビニルピロリドンの存在率を20%~50%とすることを特徴とする医療用ポリスルホン中空糸膜。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ポリスルホン系樹脂とポリビニルピロリドンからなる中空糸膜であって、膜内表面におけるポリビニルピロリドンの存在率が20%以上、50%以下であることを特徴とする医療用ポリスルホン中空糸膜。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明はポリスルホン中空糸膜に関するものであり、特に腎不全の治療を目的とした血液透析や血液ろ過に好適な医療用ポリスルホン中空糸膜に関する。

【0002】

【従来の技術】 腎不全の治療のために現在各種の人工腎臓が使用されているが、これらの大部分は中空糸膜を用いて血液透析や血液ろ過を行うことで尿素を代表とする血液中の老廃物を除去するためのものである。従って、血液は膜と接触しなければならないために膜の素材としては、セルロース、セルロースアセテート、ポリアクリロニトリル、ポリスルホン、ポリメチルメタクリレート、エチレンービニルアルコール共重合体等の生体に対して安全な素材が用いられている。

【0003】 一方、血液透析や血液ろ過は4時間から5時間の治療時間を必要とするため、治療を安定に行うには安定した除水能力が求められるが、血液蛋白等の膜表面への付着が多いと経時的に除水能力が低下してくるために、血液蛋白の付着あるいは血小板を代表とする血球成分の付着が少ない抗血栓性、生体適合性に優れた中空糸膜が望まれる。

【0004】 こうした課題を解決する手段としては、一般的に膜に親水性をもたせることが有用だと考えられており、例えば、特公平2-18695号公報には疎水性高分子と親水性高分子であるポリビニルピロリドンからなる膜においてポリビニルピロリドンの膜中での含有率を5%から70%とすることで膜の親水性を高め、生体適合性、抗血栓性を向上させる方法が開示されているが、膜の組成比に関するのみの記載であり、血液が直接接触し医療用に用いられる中空糸膜の抗血栓性、生体適

合性を決定するのにもっとも重要となる中空糸膜内表面に関してはなんら記載されていない。

【0005】 一方、特開昭61-402号公報や特開昭62-38205号公報には緻密層側だけに親水性高分子を含む膜が、また特開平4-300636号公報には中空糸膜の内表面側にポリビニルピロリドンが偏在した膜が開示されているが、ともに膜表面そのもの、すなわち血液に接触する表面近傍部に親水性高分子が存在する事の記載のみであり、その性質についての具体的な記載はなんらなされていない。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は抗血栓性、生体適合性に優れた血液透析、血液ろ過に好適な医療用のポリスルホン中空糸膜を提供することを目的とするものである。

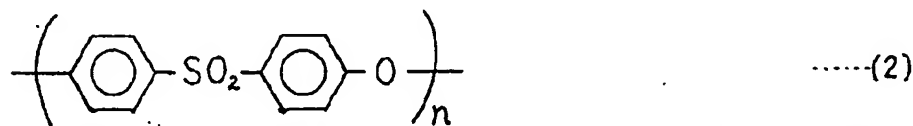
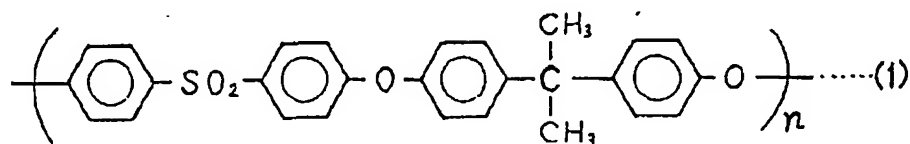
【0007】

【課題を解決するための手段】 抗血栓性、血液適合性に優れた医療用中空糸膜を提供するために本発明者らは鋭意検討の結果、本発明を完成するに至ったものである。すなわち本発明は、ポリスルホン系樹脂とポリビニルピロリドンからなる中空糸膜であって、内表面におけるポリビニルピロリドンの存在率が20%以上、50%以下であることを特徴とする医療用のポリスルホン中空糸膜である。

【0008】 以下に本発明を詳細に説明する。ポリスルホン系樹脂とは、スルホン結合を有する高分子化合物の総称であり特に規定するものではないが、例をあげると下記(1)式または(2)式で示されるポリスルホン系樹脂が広く市販されており入手も容易なため好ましく、中でも(1)式で示す化学構造を持つポリスルホン樹脂がよい。この構造を持つポリスルホン樹脂はアモコ・パフォーマンス・プロダクツよりユーデルの商品名で市販されており、重合度等によっていくつかの種類が存在するが特にこだわるものではない。

【0009】

【化1】



【0010】 また、ポリビニルピロリドンは、例えばア

イ・エス・ピーからプラスドンの商品名で各種分子量の

ポリビニルピロリドンが市販されており、本発明においてはどの分子量のポリビニルピロリドンをも使用することが可能である。分子量が大きいほど膜中へのポリビニルピロリドンの残留率が大きくなるため、好ましくは分子量300, 000以上のポリビニルピロリドンを使用する。

【0011】中空糸膜の製膜に際しては従来より一般的に知られている技術である乾湿式製膜技術が使用できる。乾湿式製膜を行うための製膜原液としては、ポリスルホン系樹脂とポリビニルピロリドンの両者を共通に溶解する溶剤に溶解混和した溶液が用いられる。該溶剤としては特に規定するものではないが、N, N-ジメチルアセトアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルフォキシド等の溶剤が溶解性も高く、入手も容易であるため簡便に使用できる。中でもポリスルホンに対する溶解性や生体に対する安全性、コスト等を考えるとN, N-ジメチルアセトアミドがもっとも好ましい。これらの溶剤は単独で使用できることはもちろんであるが、ポリマーに対する溶解性を調整するために2種またはそれ以上の種類の溶剤を混合しても使用することができる。

【0012】該ポリスルホン系樹脂の濃度は、低すぎると膜形成が困難となり膜強度が弱くなってしまうたり、高すぎると紡糸性が悪くなったり孔径が小さくなる等の現象が生じてくるので、12~25重量%、中でも15~20重量%、さらには16~18重量%であることが好ましいが、この範囲に限定される事はなく、目的とする中空糸膜の性状によってはこの範囲より低くすることも高くすることもできる。

【0013】製膜原液中に添加したポリビニルピロリドンは、膜が形成される過程においてその一部が膜中に残存する。その残存割合は、ポリビニルピロリドンの分子量や紡糸条件により変化してくるので、ポリビニルピロリドンの最適な濃度は変化してくるが、一般的には1~20重量%がよく、好ましくは2~15重量%、さらに好ましくは3~10重量%がよい。ポリビニルピロリドンは分子量が大きくなるにつれて膜中に残存しやすくなるため、ポリビニルピロリドンの分子量が大きい場合はその濃度は低くてもよい。例えばポリビニルピロリドンの分子量が300, 000以上の時には1~15重量%、特に3~7重量%である事が好ましい。

【0014】一般的に1重量%より低いと膜中に残存するポリビニルピロリドンが少なくなりすぎるために中空糸膜内表面に存在するポリビニルピロリドンは20%以下となってしまう、親水化が不十分となって血液蛋白の付着が激しくなり安定的な除水性能が得られなくなる。また、20重量%よりも高いと製膜原液の粘性が高くなりすぎて製膜が困難となるため、ポリビニルピロリドンの添加量は上記範囲内で適宜設定すべきである。

【0015】また、該製膜原液の粘度調整あるいは目的

とする中空糸膜の孔径制御等の為に、テトラエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、イソプロピルアルコール、グリセリン、水等の非溶剤を加えることも可能であり、その種類、添加量等については目的とする中空糸膜の性状に応じて適宜選択できる。中空糸膜の製膜はチューブインオリフィス型の紡口を用い、その鞘部から該製膜原液を押し出すと同時に、芯部からは内部凝固液を押し出し、5 cmから1 mの距離を走行させて後、凝固浴中へ浸せきさせ、その後巻き取ってやれば良い。

【0016】内部凝固液及び凝固浴液としては水を主体とした液が用いられるが、目的とする中空糸膜の性状を発現するためにポリスルホン樹脂の溶剤と水の混合液を用いることができる。製膜に際して重要なのは製膜時の原液粘性であり1, 500~6, 000センチポイズであることが好ましいが、さらに好ましいのは3, 000~4, 500センチポイズとすることである。というのもポリビニルピロリドンは水溶性であるため膜凝固時にその一部が凝固浴中へ溶出してくるが、原液粘性を高くすることでポリビニルピロリドンの拡散移動が抑えられ膜中に残存しやすくなるためである。

【0017】さらに重要なのは空中部の走行距離であるが、その理由として膜の形成すなわち凝固が十分に終了しておらず、ポリビニルピロリドンがまだ拡散移動できる状態で中空糸が凝固浴中に浸せきされると、ポリビニルピロリドンは凝固浴中へ溶出してしまい、ポリビニルピロリドンは膜中に残らなくなってしまうからである。

【0018】従って、紡口より押し出された製膜原液は凝固浴中に浸せきされるまでの間に十分に凝固していることが好ましく、そのためには製膜原液が紡口より押し出されてから凝固浴中に浸せきされるまでの時間が0.1秒以上、さらには0.3秒以上であることが好ましい。このためには紡糸速度が50 m/分の場合には空中部の距離はおおよそ8 cm以上、さらには25 cm以上とするのがよい。またその上限については必ずしも規定されるものではなく大きくするほど好ましいが、あまり大きくすると糸切れが発生しやすくなるため100 cmを越えない範囲であるのがよい。

【0019】凝固浴へ浸せきされた中空糸膜は必要に応じてさらに水洗浴中で水洗を行った後巻取を行う。得られた中空糸膜は未洗浄の残溶剤を除去するためにさらに温水等で洗浄すればよく、必要に応じてグリセリン等の孔径保持剤を付着させて乾燥することもできる。このようにして得られた中空糸膜は膜表面のポリビニルピロリドン存在率が20%以上、50%以下となっており、抗血栓性、生体適合性に優れ、蛋白、血小板等の膜面付着も軽微であった。この膜は安定した除水能力を有しており血液透析、血液ろ過等の治療を安定に実施するために大きな効果を発揮するものである。

【0020】ところで、ポリビニルピロリドンの膜表面

での存在比を20%以上とすることでなぜ安定した除水能力が得られるのかについての詳細は不明であるが、本来蛋白等を吸着しやすい疎水性であるポリスルホンの表面部を親水性の高分子であるポリビニルピロリドンがおおいかくすのに必要な存在率が20%以上であり、その結果として膜表面は充分に親水化されているので膜表面への蛋白等の吸着性が弱められ安定した除水能力が得られるものと予想される。

【0021】また、ポリビニルピロリドンの膜表面での存在率が50%より大きいと膜表面はより一層親水化されているので性能は安定しているのであるが、その反面血液透析時等においてポリビニルピロリドンが血液中に溶出してくる危険性が伴うために安全性の上で問題がで

てくる可能性があるのでポリビニルピロリドンの存在率は50%以下であることが好ましい。

【0022】なお本発明でいう膜表面でのポリビニルピロリドンの存在率とは血液が膜と接触する極表面層部での存在率であり、具体的にはエックス線光子分光法(X-ray photoelectron spectroscopy, 以下XPS)により求めた膜表面部での窒素含量と硫黄含量から求めた存在率をいうものであり、ポリスルホン樹脂が(1)式の構造であるときには(3)式により計算で求める事ができる。

【0023】

【数1】

ポリビニルピロリドン存在率(%)

$$= \frac{\text{窒素原子数} \times 111}{\text{窒素原子数} \times 111 + \text{硫黄原子数} \times 442} \times 100 \quad \dots (3)$$

【0024】

【実施例】以下に実施例および参考例をもとに本発明を詳細に説明する。

【0025】

【実施例1】ポリスルホン樹脂(アモコ・パフォーマンス・プロダクツ、P-1700)18部、ポリビニルピロリドン(アイ・エス・ビー、プラスドンK-90、分子量360000)5部、N、N-ジメチルアセトアミド77部を均一溶解した。この原液は45度で3,800センチポイズの粘度を有していた。チューブインオリフィス型の中空紡口を用いて内部凝固液として50%の濃度のN、N-ジメチルアセトアミド水溶液を吐出させながら、45度に保温した状態でこの製膜原液を同時に吐出させた。該原液は40cm下方にもうけられた温度50度の水浴中に浸せきされた後50m/minの速度で巻き取られた。

【0026】得られた中空糸膜は内径0.195mm、外径0.310mm、透水性能245ml/Hr・mm²・mmHgであり、XPSにより求めた膜表面部でのポリビニルピロリドン存在率は35%であった。得られた中空糸膜を用いて有効膜面積0.02m²のミニモジュールを作成し、線速1cm/秒、ろ過圧200mmHgの状態で総蛋白濃度5.8g/Lの牛血しょうを流しろ過速度の経時変化を見たところ、変化は軽微であった。

【0027】さらに、得られた中空糸膜に対して透析型人工腎臓承認基準に基づいて安全性試験を実施したところ全項目合格であった。それらの結果を表1に示す。

【0028】

【比較例1】ポリスルホン(P-1700)18部、ポリビニルピロリドン(K-90)0.5部、N、N-ジメチルアセトアミド81.5部の比率で均一溶解し、4

5度で750センチポイズの粘度を有する製膜原液を得た。この製膜原液を用いて、内部凝固液を65%のN、N-ジメチルアセトアミド水溶液とする以外は実施例1と同様にして中空糸膜を得た。

【0029】この中空糸膜は内径0.208mm、外径0.327mm、透水性能183ml/Hr・mm²・mmHgであり、膜表面のポリビニルピロリドン存在率は18%であった。得られた中空糸膜を用いて実施例1と同様の試験を実施した。安全性試験には合格したが、ろ過速度の経時変化が大きく安定した除水性能が得られなかった。

【0030】それらの結果を表1に示す。

【0031】

【比較例2】ポリスルホン(P-1700)18部、ポリビニルピロリドン(K-15)25部、N、N-ジメチルアセトアミド57部の比率で均一溶解し、45度で7,600センチポイズの製膜原液を得た。この製膜原液を用いて、内部凝固液を水とする以外は実施例1と同様にして中空糸膜を得た。

【0032】この中空糸膜は内径0.192mm、外径0.298mm、透水性能370ml/Hr・mm²・mmHgであり、膜表面のポリビニルピロリドン存在率は55%であった。参考例4で得られた中空糸膜を用いて実施例2、3と同様の試験を実施したところ、ろ過速度の経時変化は小さく安定した除水性能が得られたが、安全性試験における紫外線吸収スペクトルの項目で不合格となった。

【0033】それらの結果を表1に示す。

【0034】

【表1】

使用した 中空糸膜	ろ過速度 (ml/Hr・m ² ・mmHg)					溶出物 試験
	15分後	1時間後	2時間後	3時間後	4時間後	
実施例1	22.5	23.4	22.3	21.8	21.3	合格
比較例1	18.4	17.8	16.2	14.4	12.6	合格
比較例2	24.7	23.5	23.7	22.9	22.9	不合格

【0035】

【発明の効果】本発明によれば、ポリスルホン中空糸膜の膜内表面がポリビニルピロリドンによって親水化され、その存在率が20%～50%となっているために、中空糸膜内表面への蛋白や血小板等の付着が抑制され目

詰まりがおこりにくくなる。そのため安定した除水能力が維持できるので血液透析や血液ろ過療法を安定に施行できるとともに、安全性にも優れた医療用のポリスルホン膜を提供しうる。